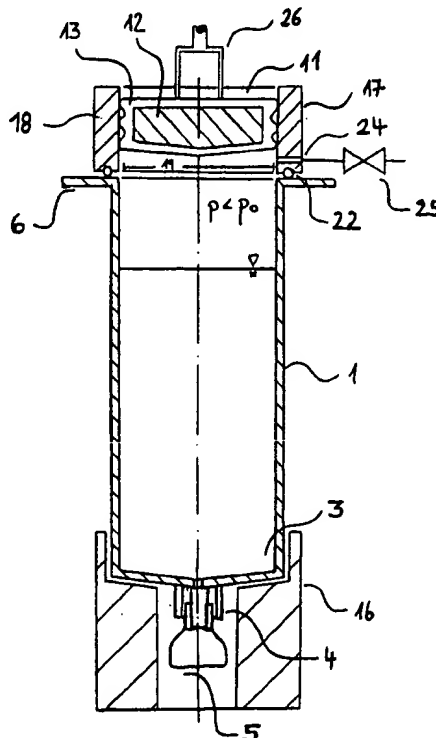



  
**PCT**
  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
   
 Internationales Büro
   
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
   
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61L 2/06, B65B 3/00</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/19715</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Mai 1998 (14.05.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06258</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. November 1997 (05.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:                              196 47 694.1      5. November 1996 (05.11.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und                              (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHNEGOTZKI, Frank [DE/DE]; Senftenberger Ring 40, D-13435 Berlin (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.                              Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06258</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. November 1997 (05.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:                              196 47 694.1      5. November 1996 (05.11.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und                              (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHNEGOTZKI, Frank [DE/DE]; Senftenberger Ring 40, D-13435 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.                              Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06258</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. November 1997 (05.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:                              196 47 694.1      5. November 1996 (05.11.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und                              (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHNEGOTZKI, Frank [DE/DE]; Senftenberger Ring 40, D-13435 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.                              Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A PRE-FILLED STERILE SYRINGE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER VORGEFÜLLTEN, STERILEN SPRITZE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for producing a pre-filled sterile syringe. The syringe comprises a syringe body (1) having a proximal (2) and a distal end (3); a syringe outflow piece (4) on the distal end (3), a closure (5), a stopper (11) and a fluid medium and a gas medium, the fluid medium being a contrast agent. The method comprises the following steps: the syringe body (1), the closure (5) and the stopper (11) are prepared. The syringe is brought to a vacuum chamber and vacuum is built up. The syringe is subsequently filled through the proximal end (2) and the stopper is also introduced through the proximal end (2). Thereafter, the vacuum chamber is once again brought back to normal pressure. The syringe is sterilized in a sterilizing chamber under auxiliary pressure after filling.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung besteht aus einem Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten sterilen Spritze. Die Spritze umfaßt einen Spritzenkörper (1) mit einem proximalen (2) und einem distalen Ende (3), einem Spritzenauslaßstück (4) am distalen Ende (3), einen Verschuß (5), einen Stopfen (11), ein fluides und ein gasförmiges Medium. Das fluide Medium ist ein Kontrastmittel. Das Verfahren umfaßt die folgenden Schritte: Spritzenkörper (1), Verschuß (5) und Stopfen (11) werden bereitgestellt. Die Spritze wird in eine Unterdruckkammer überführt, ein Unterdruck wird aufgebaut. Anschließend wird die Spritze durch das proximale Ende (2) befüllt und der Stopfen (11) wird ebenfalls durch das proximale Ende (2) eingeführt. Danach wird die Unterdruckkammer wieder erneut mit Normaldruck beaufschlagt. Nach dem Befüllen wird die Spritze in einer Sterilisationskammer unter Stützdruck sterilisiert.</p>				



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von vorgefüllten Spritzen,  
5 die terminal sterilisiert werden. Dabei wird insbesondere auf ein problemloses  
Einführen des Kolbens in den Spritzenkörper abgestellt. Diese Spritzen sind  
bevorzugt für den Einsatz von injizierbaren Diagnostika, insbesondere  
Kontrastmittel, vorgesehen, die zum Beispiel in Blutgefäße, Organe, Organteile,  
10 Höhlungen und andere Gefäße gespritzt werden oder dort bildgebende Wirkung  
entfalten. Die internationale Anmeldung nimmt die Hinterlegung der deutschen  
Patentanmeldung DE 196 47 694 mit dem Anmeldetag vom 5. November 1996  
in Anspruch.

In der Publikation EP 0 227 401 wird ein Verfahren zum Herstellen einer gefüll-  
15 ten, terminal sterilisierten Kunststoffspritze beschrieben. Die Spritze weist einen  
Zylinder mit einem distalen Ende mit einem Spritzenauslaßstück auf. Das  
Spritzenauslaßstück wird durch einen Verschuß abgedichtet. Die Spritze wird  
nach dem Befüllen mit einem flexiblen Gummistopfen verschlossen, der in dem  
Zylinder gleitfähig ist. Das Verfahren beginnt damit, daß Abfallteilchen oder  
20 andere Verunreinigungen von dem Verschuß und dem Kolben entfernt werden.  
Mikrobielle Verunreinigungen auf dem Verschuß und dem Kolben werden zer-  
stört. Der Zylinder wird mit einer Vielzahl von Wasserstrahlen gewaschen, um  
Pyrogene und Abfallteilchen zu entfernen. Anschließend wird Siliconöl auf die  
Innenwandung der Spritze aufgetragen. Danach wird der Verschuß auf das  
25 Spritzenauslaßstück aufgesteckt. Durch das proximale Ende der Spritze wird  
das Kontrastmittel in die Spritze eingefüllt. Die Spritze wird anschließend mit  
dem Stopfen verschlossen. Das Einsetzen des Stopfens umfaßt die  
Evakuierung der Luft aus den Zylindern mit Hilfe eines Vakuumsystems, so daß  
der Stopfen in das proximale Ende des Zylinders mit einer gewählten  
30 Inertgasmenge über dem Niveau des flüssigen Inhalts eingesetzt werden kann.  
Eine Beschreibung, wie das Vakuumsystem arbeitet, wird in der Publikation  
nicht offenbart. Diese zusammengesetzte und befüllte Spritze wird in einem  
Autoklaven sterilisiert. Dabei wird neben dem üblichen Autoklavendruck noch  
ein zusätzlicher Stützdruck in dem Autoklaven erzeugt. Dadurch wird der Druck  
35 auf der Außenoberfläche der Spritze gleich oder größer als der Druck auf der  
Innenoberfläche der Spritze.

Aus der Publikation von Venten und Hoppert (E. Venten und J. Hoppert (1978) Pharm. Ind. Vol. 40, Nr 6, Seiten 665 bis 671) ist ein terminales Sterilisieren von vorgefüllten Spritzampullen bekannt. Die Spritzampullen, die einen Stopfen am proximalen Ende aufweisen, werden distal durch den Rollrand befüllt. Der Rollrand wird anschließend durch eine Dichtscheibe abgedichtet, wobei eine Bördelkappe die Dichtscheibe auf dem Rollrand fixiert (M. Junga (1973) Pharm. Ind. Vol. 35, Nr. 11 a, Seiten 824 bis 829). Die vorgefüllten Spritzampullen werden dann in einen Autoklaven überführt, der bezüglich der Temperatur und des Drucks regelbar ist. Damit die Dichtscheibe sich nicht von der Spritzampulle löst, wird in dem Autoklav ein Stützdruck erzeugt. Der Stützdruck wird durch ein zusätzliches Gas aufgebaut. Dadurch ist es möglich, den Druck auf der Innenseite der Dichtscheibe annähernd gleich dem Druck auf der Außenseite der Dichtscheibe zu halten. Hierdurch wird auch eine Bewegung des bereits eingesetzten Kolbens vermieden. Infolge der guten Regelung ist es selbst möglich, Zweikammerspritzampullen, die mit zwei Lösungen gefüllt sind, terminal zu sterilisieren, ohne daß eine unzulässige Stopfenbewegung oder Dichtscheibenundichtigkeit auftritt.

In der EP 0 553 926 wird ein terminales Sterilisationsverfahren für vorgefüllte Spritzen beschrieben, bei dem kein Autoklav verwendet wird, sondern lediglich eine druckfeste Sterilisationskammer zum Einsatz gelangt. In diese Sterilisationskammer wird die distal oder proximal befüllte Spritze eingebracht. Die Kammer wird mittels Heizgas erwärmt. Zugleich sorgt dieses Heizgas auch für einen Druck, der den Druckanstieg in der Spritze kompensieren soll. Um ein Verdampfen von Flüssigkeit, die durch Kunststoff dringen kann, zu vermeiden, wird gegebenenfalls neben dem Heizgas auch Wasserdampf eingebracht. Es wird in dem Schutzrecht dargestellt, daß dieselbe Sicherheit bezüglich der Sterilisation auftritt, wie sie bei einem Autoklaven erzielt werden kann.

Die WO 95/12482 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vorgefüllten Kunststoffspritzen, die mit einem Kontrastmittel gefüllt sind. Die Spritzen bestehen aus einem Zylinder, einem Spritzenauslaßstück am distalen Ende, welches für einen Kanülenansatz vorbereitet ist. Weiterhin umfaßt die Spritze einen Stopfen, der in dem Zylinder gleiten kann. Er dichtet das proximale Ende der Spritze ab. Die Spritze ist nach einem Verfahren hergestellt worden, daß zu pyrogenfreien Objekten führt. Weiterhin liegen auch keine Partikel mehr vor. Die Spritze wird durch das proximale Ende befüllt, dabei ist das Spritzenauslaßstück mit einem Verschuß abgedichtet. Die befüllte Spritze wird dann mit dem

Stopfen verschlossen. Der Partikelstatus der Räumlichkeiten entspricht den Bedingungen der Klasse 100. Nachdem die Spritzenteile aus der Gußform kommen, werden sie mit Gas abgeblasen, um Partikel zu entfernen. Die Spritze wird anschließend gewaschen. Die Spritze wird danach sterilisiert, so daß die  
5 Spritze wahlweise weiterverarbeitet, gelagert oder transportiert werden kann.

Der Stopfen, der zuvor beschriebenen Spritzen, besteht üblicher Weise aus einem elastischen Gummimaterial. Dieser Stopfen wird in das Innere des bereits vorgefüllten Spritzenkörpers geschoben. Dafür ist es notwendig, daß eine  
10 eigens dafür hergestellte Kompressionsvorrichtung den Stopfen in Hinblick auf die Zylinderwandung zusammenpreßt. Bei elastischem Gummimaterial stellt dieses kein Problem dar. Neben diesem sehr flexiblen Gummimaterial sind auch Stopfen geeignet, welche ein Elastizitätsmodul besitzt, welches deutlich größer als das Elastizitätsmodul von Gummi ist.

15 Es stellt sich die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung einer terminal sterilisierten Spritze anzubieten, welche mit einem Medium vorgefüllt ist und nach dem Befüllen verschlossen wird, wobei sich das Medium dauerhaft ohne Qualitätseinbuße in der Spritze befindet. Dabei soll insbesondere die  
20 Restluftmenge in der Spritze so gering sein, daß eine Behinderung während des Sterilisierens und des Applizierens nicht auftritt. Dabei soll der Stopfen ein höheres Elastizitätsmodul als herkömmliche Gummistopfen aufweisen.

Die ersten drei Alternativformen der Lösung unterscheiden sich lediglich in dem  
25 Zeitpunkt, zu dem der Unterdruck geschaffen wird. Bevorzugt ist ein Teilevakuierten vor dem Einfüllen des Mediums.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und  
30 Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, gelöst,  
dabei umfaßt die Spritze

35 einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proximalen und einem verschließbaren distalen Ende,  
ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,  
ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß,

einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist,  
dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,  
und

ein fluides und ein gasförmiges Medium,

5 wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine  
Suspension oder eine Emulsion ist,

wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- 10 - Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Auftragen eines Gleitmittels,
- 15 - Schaffen eines Unterdrucks,  
wobei der Unterdruck in einem Setzrohr (17) aufgebaut wird,  
welches dichtend dem Spritzenkörper (1) anliegt,  
welches mit einem Unterdrucksystem verbunden ist und  
welches durch den Stopfen (11) an seinem von der Spritze  
20 wegweisenden Ende abdichtbar ist,
- Abdichten des distalen Endes durch den Verschuß des Spritzen-  
auslaßstückes
- Befüllen der Spritze durch das proximale Ende
- Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in  
25 den Spritzenkörper,
- Abbau des Unterdrucks, und
- thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.

Eine Alternative Ausführungsform besteht aus einem Verfahren zur Herstellung  
30 einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung  
aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbunde-  
nen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen  
Glasbeschichtung,

dabei umfaßt die Spritze

35 einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proxi-  
malen und einem verschließbaren distalen Ende,  
ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,  
ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß,

- einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist,  
dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,  
und  
ein fluides und ein gasförmiges Medium,
- 5 wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine  
Suspension oder eine Emulsion ist,  
wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:
- Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - 10 - Bereitstellen von dem Verschluß, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - Auftragen eines Gleitmittels,
  - 15 - Abdichten des distalen Endes durch den Verschluß des Spritzen-  
auslaßstückes
  - Schaffen eines Unterdrucks,  
wobei der Unterdruck in einem Setzrohr (17) aufgebaut wird,  
welches dichtend dem Spritzenkörper (1) anliegt,
  - 20 welches mit einem Unterdrucksystem verbunden ist und  
welches durch den Stopfen (11) an seinem von der Spritze  
wegweisenden Ende abdichtbar ist,
  - Befüllen der Spritze durch das proximale Ende
  - Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in
  - 25 den Spritzenkörper,
  - Abbau eines Unterdrucks, und
  - thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.

30 Eine dritte Ausführungsform besteht in einem Verfahren zur Herstellung einer  
vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus  
Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen  
Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbe-  
schichtung,

- dabei umfaßt die Spritze
- 35 einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proxi-  
malen und einem verschließbaren distalen Ende,  
ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,  
ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschluß,

- einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist,  
dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,  
und  
ein fluides und ein gasförmiges Medium,
- 5 wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine  
Suspension oder eine Emulsion ist,  
wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:
- Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - 10 - Bereitstellen von dem Verschluß, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen  
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - Auftragen eines Gleitmittels,
  - 15 - Abdichten des distalen Endes durch den Verschluß des Spritzen-  
auslaßstückes
  - Befüllen der Spritze durch das proximale Ende
  - Schaffen eines Unterdrucks,  
wobei der Unterdruck in einem Setzrohr (17) aufgebaut wird,
  - 20 welches dichtend dem Spritzenkörper (1) anliegt,  
welches mit einem Unterdrucksystem verbunden ist und  
welches durch den Stopfen (11) an seinem von der Spritze  
wegweisenden Ende abdichtbar ist,
  - 25 - Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in  
den Spritzenkörper,
  - Abbau eines Unterdrucks, und
  - thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.
- 30 Dieses Verfahren erfordert nur kleine zu evakuierende Hohlräume, dadurch sind  
auch die auftretenden Kräfte geringer. Weiterhin ist es vorteilhaft, daß das  
Teilvakuum die Dichtung zwischen Setzrohr und Spritzenkörper verstärkt.
- Ein weiteres Verfahren besteht darin, daß das Setzrohr eine Befüllungsöffnung
- 35 umfaßt, mit der die Spritze befüllbar ist.

Vorteilhaft sind die erfindungsgemäßen Verfahren für alle Stopfenformen und  
Stopfenmaterialien. Durch diese Vorgehensweise wird die Restluft in der gefüll-

ten Spritze minimal gehalten. Dieses hat erhebliche Vorteile sowohl bei einer terminalen Sterilisierung als auch bei der späteren Applikation. Luftreste sind stets hinderlich, wenn ein Spritzeninhalt einem Patienten injiziert werden soll. Restluft in einer Spritze bei termischem Sterilisieren führt immer zu einem erhöhten Druck, wobei die Summe aus dem Partialdruck besteht, der auf den Wasserdampf zurückzuführen ist, und einem Gaspartialdruck, der durch das in der Spritze befindliche Restvolumen des Gases bewirkt wird.

Stopfen für Spritzen können aus sehr unterschiedlichen Materialien sein. Bei kleinem Volumina sind die zuvor genannten gummielastischen Stopfen bevorzugt. Werden jedoch größere Drücke auf den Stopfen während des Applizierens angewendet, kann es zu unerwünschten Deformationen des gummielastischen Stopfens kommen. Daher sind Stopfen aus einem weniger elastischen Material bevorzugt. Mehr bevorzugt sind Stopfen, welche einem relativ unelastischen, plattenförmigen Kern, aus einem Kunststoffmaterial mit einem Überzug aus gummielastischen Material, besitzen. Solche Stopfen können mehrstückig ausgelegt sein. Der feste Kern besteht aus einer Zylinderscheibe, welche in einem innen ausgehöhlten gummielastischen Stopfen sitzt. Der gummielastische Teil besitzt eine relativ dünne Wandstärke, welche einen dichten Sitz des Stopfens gegenüber der Spritzeninnenwandung garantiert. Nachteilig ist jedoch, daß wie sonst üblicher Weise verwendeten Kompressionsvorrichtungen für Gummistopfen nicht mehr eingesetzt werden können. Entweder reichen die aufgewendeten Kompressionsdrücke nicht mehr aus, oder es kommt zu nicht mehr reversiblen Deformationen des Stopfens.

Der Begriff Spritze umfaßt die Begriffe Kartusche (großvolumige Spritze mit mindestens 100 ml Volumen), Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einmalspritzampullen, Einwegspritzen, Injektionsampullen, Spritzampullen, spritzfertige Ampulle, Zylinderampulle und Sofortspritze.

Glasspritzen und Kunststoffspritzen sind in der Publikation von M. Junga ausführlich beschrieben. Eine Mischung aus Glas und Kunststoff wird in WO 96/00098 (Anmeldetag 23.6.1995) dargestellt.

Kunststoffe werden ausführlich in Römp- Chemie-Lexikon, Herausgeber Jürgen Falbe und Manfred Regitz, 9. Auflage, Stuttgart, 1990 auf den Seiten 2398 ff dargestellt. Bevorzugt sind COC, TPXPP, PC und Polymethylpenten (COC = Cycloolefincopolymer). Diese Kunststoffe sind besonders für den Einsatz bei

vorgefüllten, terminal sterilisierten Spritzen geeignet, weil deren hoher Schmelzpunkt von mindestens 130°C eine Dampfsterilisation gemäß dem Standardverfahren bei 121°C zulassen. Darüber hinaus sind die optischen Eigenschaften für eine arzneibuchgemäße, visuelle Inspektion ausreichend.

5

Die Begriffe proximal und distal definieren sich aus der Sicht des behandelnden Arztes. Am distalen Ende befindet sich das Spritzenauslaßstück, an dem zum Beispiel die Kanüle oder ein Schlauch, der zu einer Kanüle führt, angeschlossen ist. Am proximalen Ende befindet sich der Stopfen, der das Medium durch das  
10 distale Ende bei der Applikation drückt. Die Bewegung des Stopfens kann manuell oder auch mechanisch erfolgen. Der Ausdruck Stopfen umfaßt auch Kolben. Für die manuelle Betätigung der Spritze ist es für das Bedienungspersonal hilfreich, wenn die Spritze am proximalen Ende Fingerhalterungen trägt. Dabei weisen die Fingerhalterungen üblicherweise mindestens eine Fläche als  
15 Widerlager für den Zeige- und Mittelfinger auf, wobei die Fläche der Fingerhalterung im wesentlichen senkrecht zu der Achse des Spritzenzylinders steht. Bei mechanischen Pumpenvorrichtungen sind verschiedene Modelle bekannt. Eine Spritze trägt dann bevorzugt eine oder mehrere Gerätehalterungen am vorzugsweise proximalen Ende. Besonders gut ist eine solche mechanische  
20 Pumpe in der Publikation EP 0 584 531 (Anmeldetag 21.7.1993) beschrieben. Auch Mischformen aus Fingerhalterung und Gerätehalterung sind möglich.

Die Spritzen sind üblicherweise drehsymmetrisch, lediglich die Fingerhalterung und Gerätehalterung und bisweilen auch das Spritzenauslaßstück weichen von  
25 der Symmetrie ab. So kann das Spritzenauslaßstück exzentrisch angeordnet sein. Besonders bevorzugt ist der Luer - Lock, da er ausschließlich bei der Applikation von Kontrastmitteln dann zum Tragen kommt, wenn mechanische Pumpenvorrichtungen eingesetzt werden. Auch bei der manuellen Applikation vermeidet der Luer - Lock und der damit verbundene Schlauch, daß nicht be-  
30 absichtigte Bewegungen des Arztes auf die Kanüle direkt übertragen werden. Weiterhin sind der einfache Luer-Ansatz und auch der Record-Ansatz bekannt. Die proximalen und die distalen Enden der Spritzen müssen verschließbar sein. Das distale Ende wird durch einen Verschuß abgedichtet, der auf das Spritzenauslaßstück aufsetzbar ist. Das Spritzenauslaßstück umfaßt in diesem  
35 Schutzrecht die Decke des Spritzenzylinders. Weiterhin umfaßt das Spritzenauslaßstück eine Röhre, die zu der Nadel oder dem Schlauch führt, ein Endstück, welches mit der Nadel oder dem Schlauch in Kontakt steht und einem Zylinder mit Gewinde auf der Innenseite, wobei der Zylinder das Endstück um-

gibt und ein Gewinde für ein zum Beispiel Luer - Lock trägt. Dabei kann das Spritzenauslaßstück einstückig oder mehrstückig sein. Die Decke kann gewölbt eben oder pyramidenförmig sein. Auch Mischformen sind denkbar. Der Stopfen verschließt das proximale Ende der Spritze. Er muß in dem Zylinder gleitfähig  
5 sein und muß das Medium sicher von der Umgebung fernhalten. Er soll möglichst wenig für Gase und Flüssigkeiten permeabel sein. Auch Temperaturschwankungen müssen ohne Funktionsstörung aufzufangen sein. Üblicherweise ist der Stopfen bei dem mechanischen Entleeren der Spritze nicht mit einem eigenen Stempel versehen. Dieses ist nicht obligatorisch. Vielmehr greift  
10 ein Stempel, der Teil der Pumpenvorrichtung ist, in einen Verschuß im Inneren des Stopfens ein, so daß eine Bewegung des Stopfens problemlos möglich ist (Vergleiche Publikation EP 0 584 531). Der Stopfen kann gerade bei der mechanischen Applikation aus einem Material sein, welches weniger elastisch ist als das sonst übliche Gummimaterial. Derartige Stopfen sind notwendig, da  
15 der Druck, welcher durch die Pumpenvorrichtungen hervorgerufen wird, zu einer Deformation des sonst üblichen Gummimaterials führt. Das sonst übliche Gummimaterial weicht den auftretenden Belastungen aus, es kommt zu nicht gewünschten Undichtigkeiten zwischen Gummistopfen und  
Spritzeninnenwandung. Derartige Fehler können die gesamte Applikationsform  
20 hochgradig gefährden. Das Volumen und ebenfalls der auftretende Druck sind nicht mehr klar definiert. Besonders bevorzugt ist dieses Verfahren bei Stopfen, welche nicht mehr einstückig ausgebildet sind. Solche Stopfen besitzen eine Zylinderscheibe aus einem relativ wenig elastischen Material und einem darübergestülpten Dichtungsteil, welches aus zum Beispiel einem  
25 gummielastischen Material entsteht. Bei der Verwendung dieses zweiteiligen Stopfens oder eines Stopfens mit ähnlicher wenig elastischer Funktion ergibt sich die Schwierigkeit, mit herkömmlichen Kompressionsvorrichtungen den Gummistopfen zusammenzudrücken. Dadurch verbleibt ein nicht gewünschtes Restvolumen an Luft in der Spritze. Diese Luft kann nicht mehr ohne Weiteres  
30 bei dem Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper entweichen.

Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze, wobei in einer Dampfatosphäre die Spritze befüllt ist. Mehr bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze, wobei der Dampf  
35 heißer als das fluide Medium, insbesondere die Flüssigkeit, ist. Am meisten bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze, bei dem die Differenz zwischen Normaldruck und dem Unterdruck einen Wert von 800 bis 970 mbar besitzt, wobei der Dampf eine Temperatur von 20 bis

70 °C aufweist und wobei das fluide Medium eine Temperatur von 20 bis 70 °C besitzt.

Das Arbeiten in einer Dampfatosphäre hat den besonderen Vorteil, daß beim  
5 Abkühlen des Dampfes dieser kondensiert und somit ein kleines Restvolumen  
an Gas zwischen Flüssigkeit und Stopfen in der befüllten Spritze vorliegt. Durch  
eine geschickte Wahl an Unterdruck und Temperaturdifferenz zwischen Dampf  
und fluiden Medium kann der Restluftgehalt minimiert werden.

10 Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze,  
wobei die Sterilisationskammer ein Autoklav oder Sterilisator, mit Dampf,  
Heißluft und / oder Mikrowelle ist. Derartige Sterilisationskammern sind  
ausführlich in dem zitierten Stand der Technik beschrieben. Der zusätzliche  
15 Stützdruck, der in der Sterilisationskammer aufgebaut werden kann, ist von  
besonderem Interesse. Am meisten bevorzugt ist dabei ein Verfahren zur  
Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze, wobei ein Stützdruck durch ein  
Gas in der Sterilisationskammer aufgebaut wird, wobei der Druck auf die  
Außenoberfläche der Spritze gleich, größer oder kleiner als der Druck auf die  
Innenoberfläche der Spritze ist.

20

Das Medium in der befüllten Spritze ist eine Mischung aus einem fluiden  
Medium und mindestens einem Gas. Das Medium kann eine Flüssigkeit, eine  
Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion sein. Diese Erscheinungsformen  
sind in W. Schröter et al., (1987) Chemie; Fakten und Gesetze, 14. Auflage,  
25 Leipzig auf den Seiten 23 ff beschrieben. Bevorzugt ist ein fluides Medium, wel-  
ches ein Kontrastmittel ist. Sterile und reine Produktionsprozesse sind in DAB  
1996 oder Ph. EUR beschrieben.

Gleitmittel dienen dazu, daß der Stopfen ohne größeren Kraftaufwand innerhalb  
30 des Zylinders bewegt werden kann. Bevorzugt ist Siliconöl, welches folgende  
Eigenschaft aufweist: Viskosität von mindestens 1000 cSt; Qualität: Medical  
grade.

Damit der Stopfen beim Sterilisieren nicht innerhalb des Zylinders wandert,  
35 kann es vorteilhaft sein, wenn der Stopfen während des Sterilisierens fixiert ist.  
Dadurch kann eine Druckdifferenz zwischen dem Volumen in der Spritze und  
dem Volumen um die Spritze herum aufgebaut werden. Ausführlich wird ein  
solches Fixieren des Stopfens in der französischen Patentschrift mit der Publi-

kationsnummer 2,258,866 beschrieben, welche am 30.1.1974 eingereicht worden ist.

## Beispiele:

- Die Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens werden exemplarisch in der Zeichnung dargestellt. Die Zeichnung umfaßt die folgenden Figuren:
- 5 Die Figur 1 zeigt eine ungefüllte Spritze.  
Die Figur 2 zeigt eine ungefüllte Spritze in einer Unterdruckkammer  
Die Figur 3 zeigt eine befüllte Spritze in einer Unterdruckkammer  
Die Figur 4 zeigt eine befüllte Spritze in einer Unterdruckkammer, wobei der Stopfen im Begriff ist, eingesetzt zu werden.
- 10 Figur 5 zeigt eine befüllte Spritze, in die der Stopfen eingesetzt ist und die sich noch in der Unterdruckkammer befindet.  
Figur 6 zeigt eine fertig abgefüllte Spritze.  
Figur 7 zeigt eine Spritze vor dem Befüllen.  
Figur 8 zeigt eine befüllte Spritze
- 15 Figur 9 zeigt eine Spritze mit aufgesetztem Setzrohr und einem Stopfen im Setzrohr.  
Figur 10 zeigt eine Spritze mit aufgesetztem Setzrohr und einem Stopfen im proximalen Ende der Spritze.
- 20 In der Figur 1 ist eine erfindungsgemäße Spritze mit einem zylinderförmigen Spritzenkörper 1 abgebildet, der ein verschließbares proximales Ende 2 und ein verschließbares distales Ende 3 besitzt. An dem distalen Ende ist ein Spritzenauslaßstück 4 angeordnet. Es wird durch ein Verschluß 5 abgedichtet, der vorzugsweise ein Tip-cap ist. Am proximalen Ende befindet sich eine Gerätehalterung 6. Eine derartige Spritze hat zuvor einige Verfahrensschritte durchlaufen. Der Spritzenkörper, der Verschluß und der Stopfen sind gereinigt worden oder sind unter sterilen Bedingungen hergestellt worden. Hohe Temperaturen bei der Verarbeitung des Kunststoffes gewähren, daß selbst Pyrogene nicht mehr nachweisbar sind. Somit werden die drei Teile von Keimen befreit, ohne Pyrogene
- 25 und ohne Endotoxine hergestellt. Weiterhin sind sie partikelarm bevorzugt sogar partikelfrei. Darüber hinaus ist zuvor schon ein Gleitmittel aufgetragen worden.

Anschließend wird die Spritze aus der Figur 1 in einen in der Figur 2 dargestellten Unterdruckraum 7 überführt. Dieser Unterdruckraum verschließt gasdicht den Raum, in dem die Spritze angeordnet ist. Durch ein Ventil 8 ist gezielt Gas aus der Unterdruckkammer abzusaugen oder es kann ebenfalls auch Gas in die Unterdruckkammer geleitet werden. Zu dem Stadium, welches die Figur 2 wie-

35

dergibt, wird der Innenraum der Unterdruckkammer evakuiert. Hierbei wird ein Druck von 100 mbar aufgebaut.

In der Figur 3 wird ein weiteres Stadium des Befüllungsprozesses abgebildet.

- 5 Durch ein zusätzliches Ventil 9 wird Flüssigkeit in das Lumen der Spritze 1 eingefüllt. Die Befüllung erfolgt solange, bis daß mit 10 bezeichnete Niveau erzielt ist. Oberhalb dieses Niveaus befindet sich ein Gasraum, welcher einen Druck von etwa 100 mbar aufweist.

- 10 In der Figur 4 wird der Schritt des Verfahrens des Befüllens abgebildet, in dem der Stopfen 11 in das Lumen der Spritze 1 überführt wird. Der Stopfen 11 besteht aus einem pyramidenförmigen Kern 12 und einem gummielastischen Mantel 13, der zum proximalen Ende geöffnet ist. Durch diese Öffnung des gummielastischen Mantels 13 ist der relativ feste und rigide Kern 12 in den  
15 Mantel einführbar. Der Stopfen 11 wird nun durch das proximale Ende 2 der Spritze 1 eingeführt. Anschließend wird der Druck von 100 mbar auf Normaldruckatmosphäre erhöht, wodurch der Stopfen 11 weiter in die Spritze einwandert, so daß lediglich ein kleines Restvolumen zwischen dem Stopfen 11 und der Oberfläche der Flüssigkeit vorliegt, wie dieses aus der Figur 5 zu sehen  
20 ist.

Die Figur 6 zeigt dann eine gefüllte Spritze, welche sich nun außerhalb des Unterdruckraumes befindet.

- 25 Vorteilhaft ist es, den Unterdruckraum nicht kontinuierlich zu beschicken, sondern chargenweise mit den Spritzen zu versehen, um sie anschließend bei Unterdruck zu befüllen und mit dem Stopfen zu versehen.

- 30 Die Figuren 7 bis 10 zeigen die bevorzugte Ausführungsform, wobei unterschiedliche Stadien der Befüllung abgebildet sind.

- In der Figur 7 ist ein nicht mit Medium gefüllter Spritzenkörper 1 abgebildet, dessen proximales Ende 2 nach oben weist. Die Gerätehalterung 6 weist in  
35 horizontale Richtung. Das Spritzenauslaßstück 4 ist mit einem Verschluß 5 abgedichtet. Das distale Ende 3 ruht in einer Hubvorrichtung 16.

Die Figur 8 zeigt eine Spritze gemäß der Figur 7, die mit Medium gefüllt ist, welche auf dem Niveau 10 eine Grenzfläche zwischen Flüssigkeit und Luft bildet. Über dem proximalen Ende 2 befindet sich ein Abfüllstutzen 14, aus dem das Kontrastmittel beim Befüllen strömt. Über ein Abfüllventil 15 ist der Befüllungsvorgang zu steuern.

Die Figur 9 zeigt den mit Kontrastmittel mittlerweile gefüllte Spritzenkörper 1, der mit seinem distalen Ende 3 auf einer Hubvorrichtung 16 ruht. Die Hubvorrichtung 16 bewegt den Spritzenkörper 1 in Richtung eines Setzrohres 17, das aus einem Setzrohrzylinder 18 besteht. Er (18) weist in dem unteren Setzrohrbereich 19 einen Innendurchmesser, der im wesentlichen dem Innendurchmesser des Spritzenkörpers 1 entspricht. Das Setzrohr weist am nach unten weisenden Zylinderrand einen O-Ring 22 auf, der dem Rand des Spritzenkörpers 1 dichtend anliegt. Der Setzrohrzylinder 18 besitzt einen Setzrohrauslaß 24, der mit einem Unterdrucksystem mittels eines Setzrohrventils 25 verbunden ist.

In dem unteren Setzrohrbereich 19 befindet sich der Stopfen 11, welcher mit seinen Gummiwülsten des Mantels 13 dem Setzrohrinnenrand dichtend anliegt. Der Stopfen 11 wird durch eine Halterung 26, die in den Kern 12 reversibel fixiert, in seine Position überführt und dort gehalten.

Mittels der Hubvorrichtung 16 wird der Spritzenkörper 1 unter das Setzrohr 17 positioniert, so daß die Achse des Setzrohres 17 mit der Achse des Spritzenkörpers 1 zusammenfällt. Anschließend bewegt sich die Hubvorrichtung 16 in Richtung des Setzrohres 17, bis der O-Ring 22 die den Rand des Spritzenkörpers 1 berührt. Hierdurch wird ein Hohlraum ausgeformt, der von dem Spritzenkörper 1, dem Setzrohr 17 und dem Stopfen 11, der sich in dem Setzrohr befindet, gebildet wird. Anschließend wird das Setzrohrventil 25 geöffnet, so daß der Hohlraum mit dem Unterdrucksystem verbunden wird. Der Hohlraum wird teilevakuiert. Der Stopfen 11 wird in seiner Position durch die Halterung 26 fixiert. Der evakuierte Hohlraum führt dazu, daß das Setzrohr 17 sich über den O-Ring 22 noch stärker an den Rand des Spritzenkörpers 1 drückt. Hierdurch wird das Abdichten gesichert.

Die Figur 10 zeigt die letzte Stufe beim Einführen des Stopfen 11 in den Spritzenkörper 1. Der Stopfen befindet sich in dem proximalen Ende 2 des Spritzenkörpers 1, wobei ein Teil des Stopfen 11 in das Kontrastmittel taucht. Das Setzrohr 17 liegt dem Spritzenkörper weiterhin dichtend an. Die Halterung 26 hat den Kern 12 des Stopfens freigegeben. Der Stopfen 11

befindet sich nun in dem Spritzenkörper 1, wobei das Restvolumen an Gas dem Restgas entspricht, welches bei anderen Abfüllverfahren erzielt wird.

**Bezugszeichenliste:**

	1	Spritzenkörper
	2	proximale Ende
5	3	distale Ende
	4	Spritzenauslaßstück
	5	Verschluß
	6	Gerätehalterung
	7	Unterdruckraum
10	8	Ventil
	9	zusätzliches Ventil
	10	Niveau
	11	Stopfen
	12	Kern
15	13	Mantel
	14	Abfüllstutzen
	15	Abfüllventil
	16	Hubvorrichtung
	17	Setzrohr
20	18	Zylinder
	19	untere Setzrohrbereich
	22	O-Ring
	24	Setzrohrauslaß
	25	Setzrohrventil
25	26	Halterung

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer  
5 Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, dabei umfaßt die Spritze
- einen zylinderförmigen Spritzenkörper (1) mit einem verschließbaren proximalen (2) und einem verschließbaren distalen Ende (3),  
10 ein Spritzenauslaßstück (4) am distalen Ende (3), ein das Spritzenauslaßstück (4) abdichtenden Verschuß (5), einen Stopfen (11), der in dem Spritzenkörper (1) gleitfähig ist, dabei ist der Stopfen (11) durch einen Stempel bewegbar, und
- 15 ein fluides und ein gasförmiges Medium, wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist,
- wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:
- Bereitstellen von dem Spritzenkörper (1), der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - 20 - Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - Bereitstellen von dem Stopfen (11), der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - 25 - Auftragen eines Gleitmittels,
  - Schaffen eines Unterdrucks, wobei der Unterdruck in einem Setzrohr (17) aufgebaut wird, welches dichtend dem Spritzenkörper (1) anliegt, welches mit einem Unterdrucksystem verbunden ist und  
30 welches durch den Stopfen (11) an seinem von der Spritze wegweisenden Ende abdichtbar ist,
  - Abdichten des distalen Endes (3) durch den Verschuß (5) des Spritzenauslaßstückes (4),
  - Befüllen der Spritze durch das proximale Ende (2)
  - 35 - Abdichten des proximalen Endes (2) durch Einführen des Stopfens (11) in den Spritzenkörper (1),
  - Abbau des Unterdrucks, und
  - thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.

2. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer  
5 Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, dabei umfaßt die Spritze
- einen zylinderförmigen Spritzenkörper (1) mit einem verschließbaren proximalen (2) und einem verschließbaren distalen Ende (3),  
ein Spritzenauslaßstück (4) am distalen Ende (3),  
10 ein das Spritzenauslaßstück (4) abdichtenden Verschuß,  
einen Stopfen (11), der in dem Spritzenkörper (1) gleitfähig ist, dabei ist der Stopfen (11) durch einen Stempel bewegbar,  
und  
ein fluides und ein gasförmiges Medium,  
15 wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist,  
wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:
- Bereitstellen von dem Spritzenkörper (1), der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - 20 - Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - Bereitstellen von dem Stopfen (11), der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
  - Auftragen eines Gleitmittels,
  - 25 - Abdichten des distalen Endes (3) durch den Verschuß (5) des Spritzenauslaßstückes (4),
  - Schaffen eines Unterdrucks,  
wobei der Unterdruck in einem Setzrohr (17) aufgebaut wird,  
welches dichtend dem Spritzenkörper (1) anliegt,  
30 welches mit einem Unterdrucksystem verbunden ist und  
welches durch den Stopfen (11) an seinem von der Spritze wegweisenden Ende abdichtbar ist,
  - Befüllen der Spritze durch das proximale Ende (2)
  - 35 - Abdichten des proximalen Endes (2) durch Einführen des Stopfens (11) in den Spritzenkörper (1),
  - Abbau eines Unterdrucks, und
  - thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.

3. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer  
5 Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, dabei umfaßt die Spritze

einen zylinderförmigen Spritzenkörper (1) mit einem verschließbaren proximalen (2) und einem verschließbaren distalen Ende (3),  
ein Spritzenauslaßstück (4) am distalen Ende (3),  
10 ein das Spritzenauslaßstück (4) abdichtenden Verschuß (5),  
einen Stopfen (11), der in dem Spritzenkörper (1) gleitfähig ist, dabei ist der Stopfen (11) durch einen Stempel bewegbar,  
und

ein fluides und ein gasförmiges Medium,  
15 wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist,

wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- Bereitstellen von dem Spritzenkörper (1), der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- 20 - Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Stopfen (11), der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Auftragen eines Gleitmittels,
- 25 - Abdichten des distalen Endes (3) durch den Verschuß (5) des Spritzenauslaßstückes (4),
- Befüllen der Spritze durch das proximale Ende (2)
- Schaffen eines Unterdrucks  
wobei der Unterdruck in einem Setzrohr (17) aufgebaut wird,  
30 welches dichtend dem Spritzenkörper (1) anliegt,  
welches mit einem Unterdrucksystem verbunden ist und  
welches durch den Stopfen (11) an seinem von der Spritze wegweisenden Ende abdichtbar ist,
- Abdichten des proximalen Endes (2) durch Einführen des Stopfens  
35 (11) in den Spritzenkörper (1),
- Abbau eines Unterdrucks, und
- thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.

4. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Setzrohr (17) eine Befüllungsöffnung umfaßt, mit der die Spritze befüllbar ist.
- 5
5. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei in einer Dampfatosphäre die Spritze befüllt ist.
- 10
6. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach Anspruch 5, wobei der Dampf heißer als das fluide Medium ist.
7. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach dem Anspruch 6, wobei die Differenz zwischen Normaldruck und dem Unterdruck
- 15
- einen Wert von 800 bis 970 mbar besitzt, wobei der Dampf eine Temperatur von 20 bis 70 °C aufweist und wobei das fluide Medium eine Temperatur von 20 bis 70 °C besitzt.
8. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem
- 20
- der vorherigen Ansprüche, wobei die Sterilisationskammer ein Autoklav oder Sterilisator, mit Dampf, Heißluft und / oder Mikrowelle ist.
9. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem
- 25
- der vorherigen Ansprüche, wobei ein Stützdruck durch ein Gas in der Sterilisationskammer aufgebaut wird, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze gleich, größer oder kleiner als der Druck auf die Innenoberfläche der Spritze ist.
10. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem
- 30
- der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritzen umfassen: Kartuschen, Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einmalspritzampullen, Einwegspritzampullen, Einwegspritzen, Injektionsampullen, Spritzampullen, spritzfertige Ampullen, Zylinderampullen oder Sofortspritzen.
- 35
11. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Kunststoff der Polyolefine aus der Gruppe COC, TPX, Polymethylpenten und PP ist.

12. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritze einen Luer - Lock am distalen Ende aufweist.
- 5 13. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Medium in der befüllten Spritze eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas ist.
- 10 14. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach Anspruch 13, wobei das Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist.
- 15 15. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach Anspruch 14, wobei das Medium ein Kontrastmittel ist.
16. Verfahren zur Herstellung einer vorgefüllten, sterilen Spritze nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Stopfen (11) während des Sterilisierens fixiert ist.

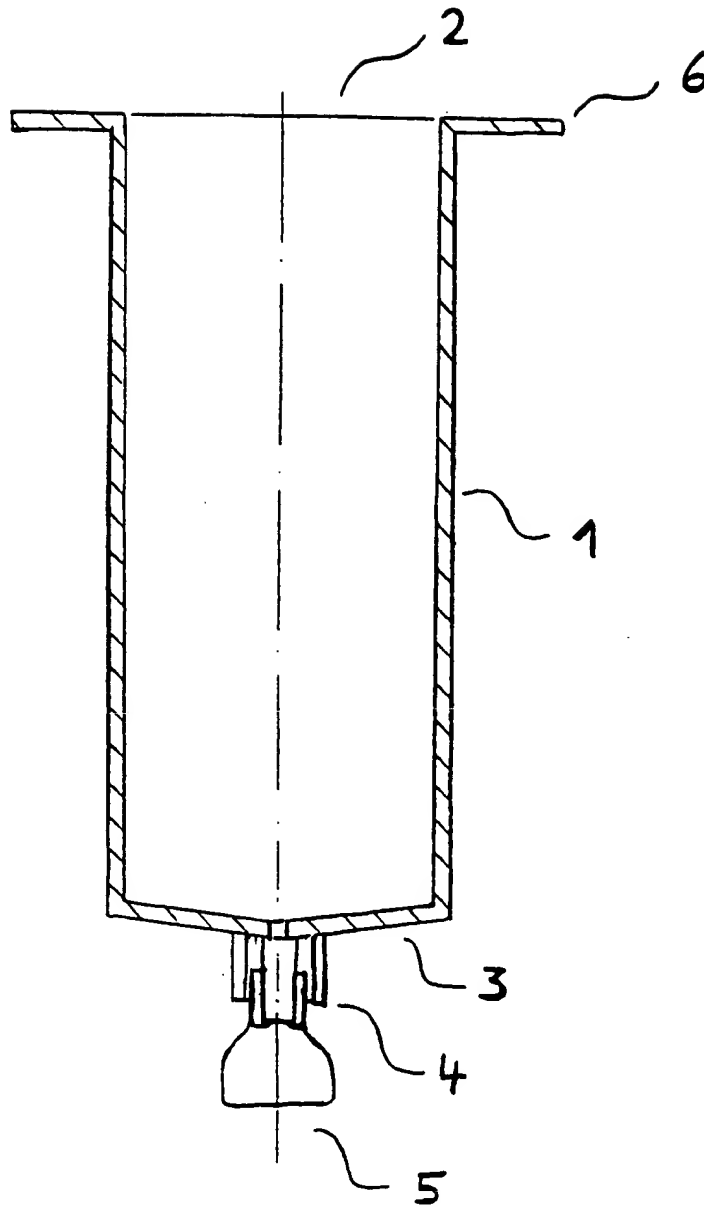


Fig. 1

2/10

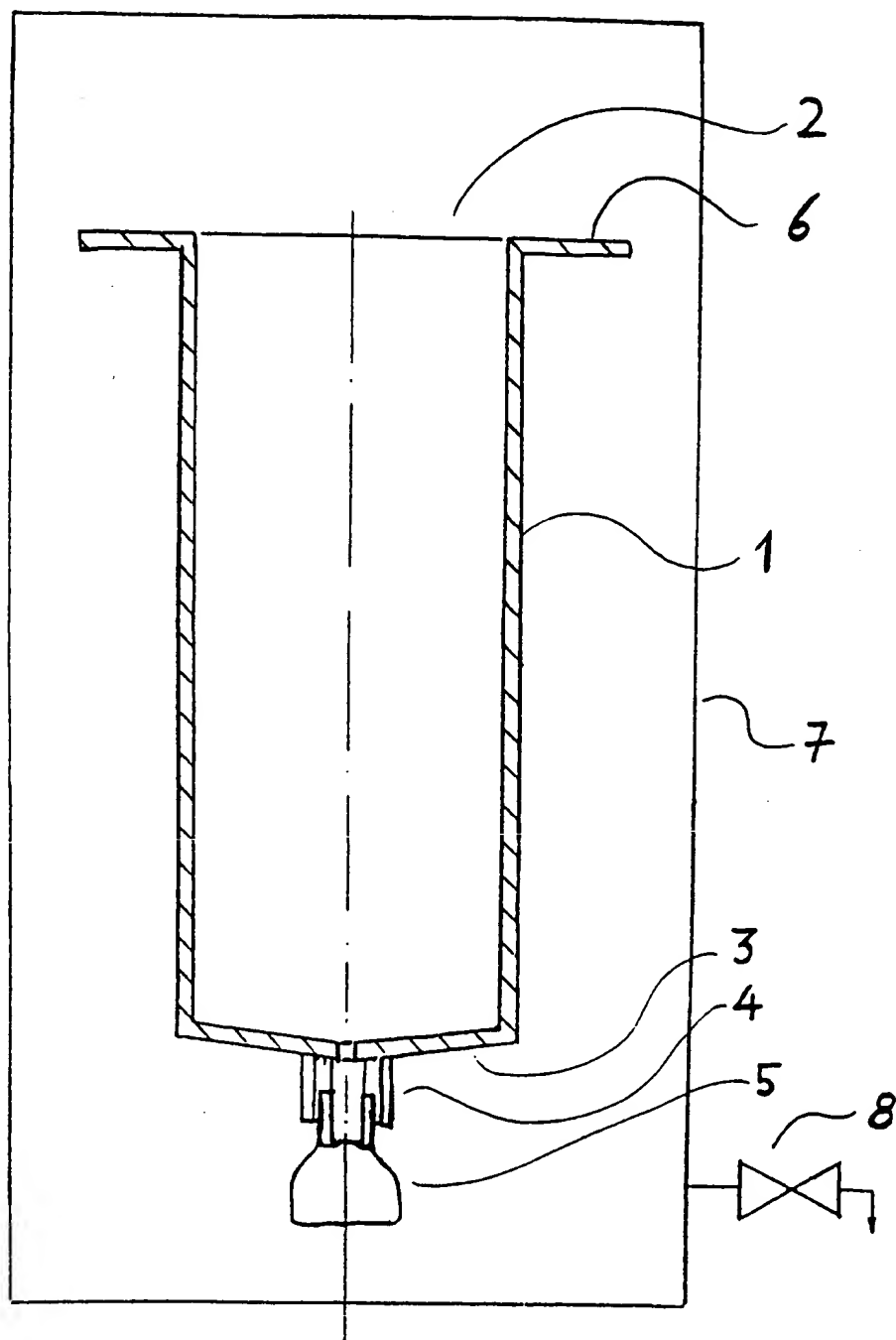


Fig. 2

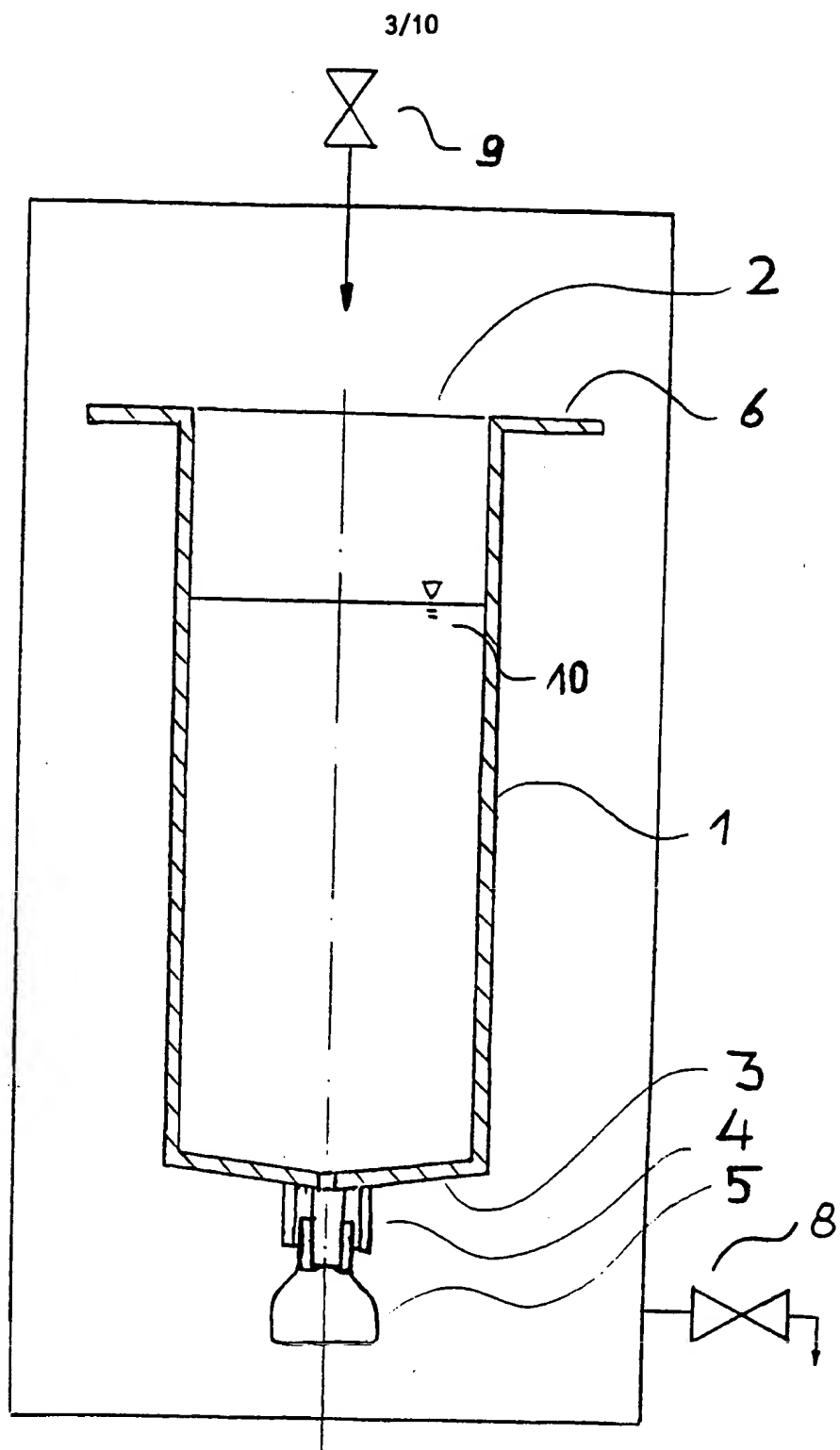


Fig. 3

4/10

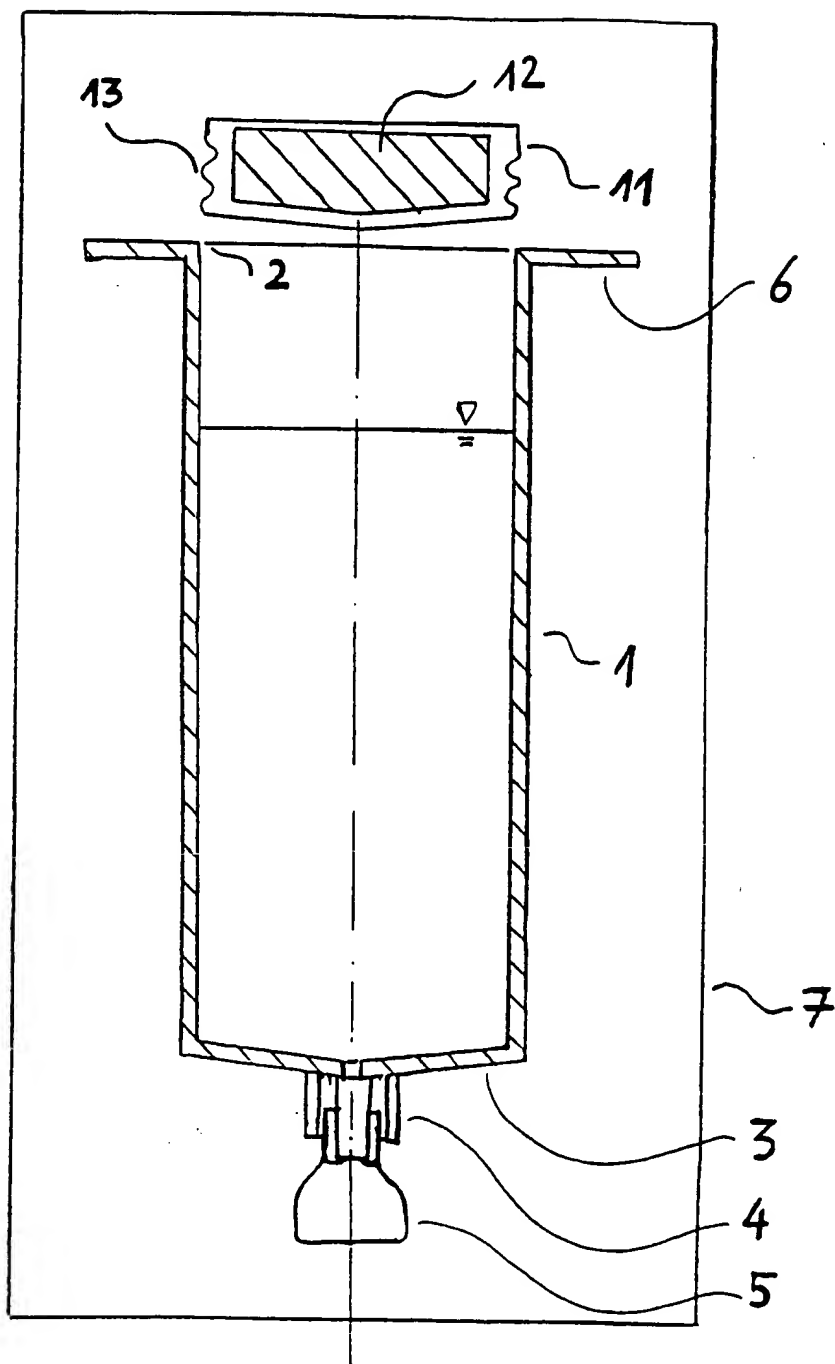


Fig. 4

5/10

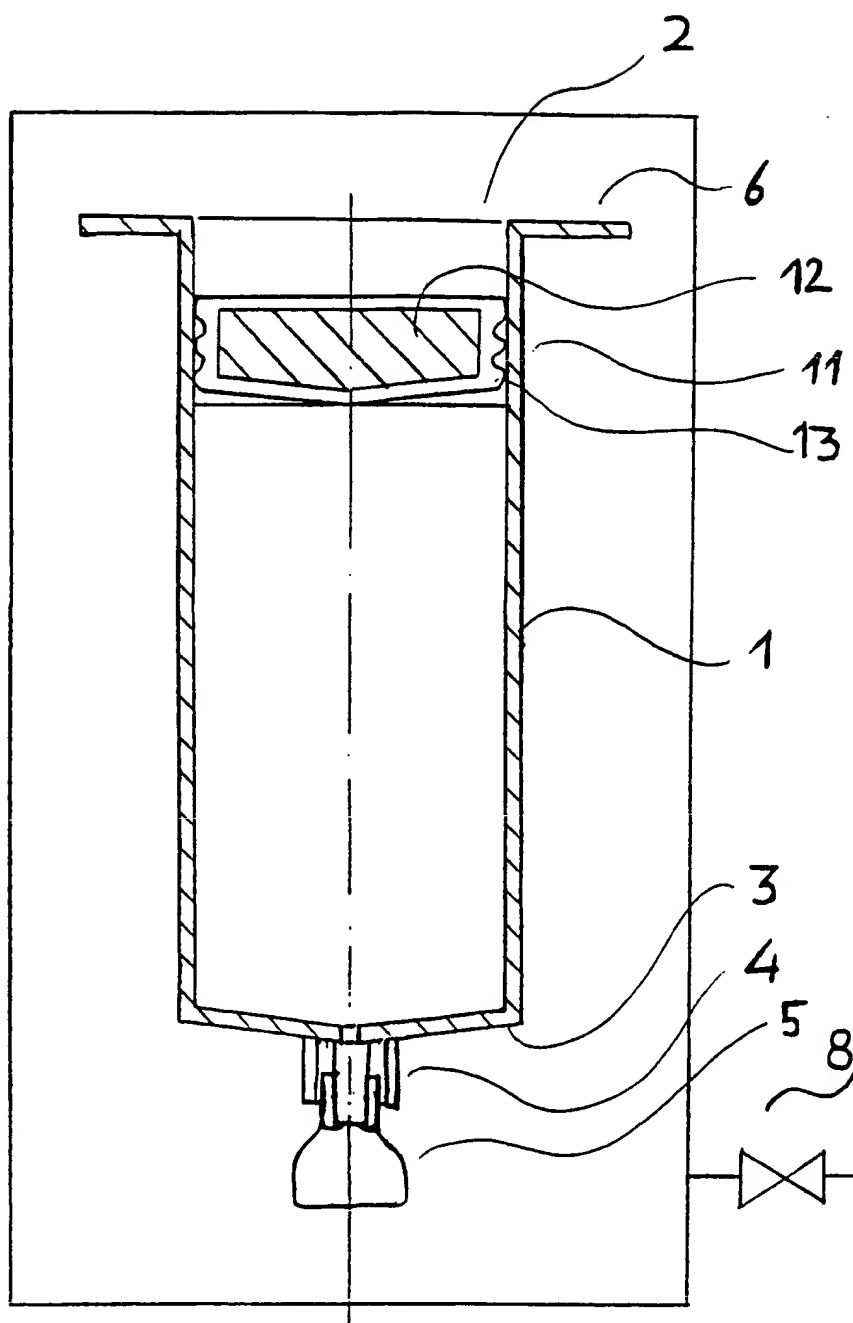


Fig. 5

6/10

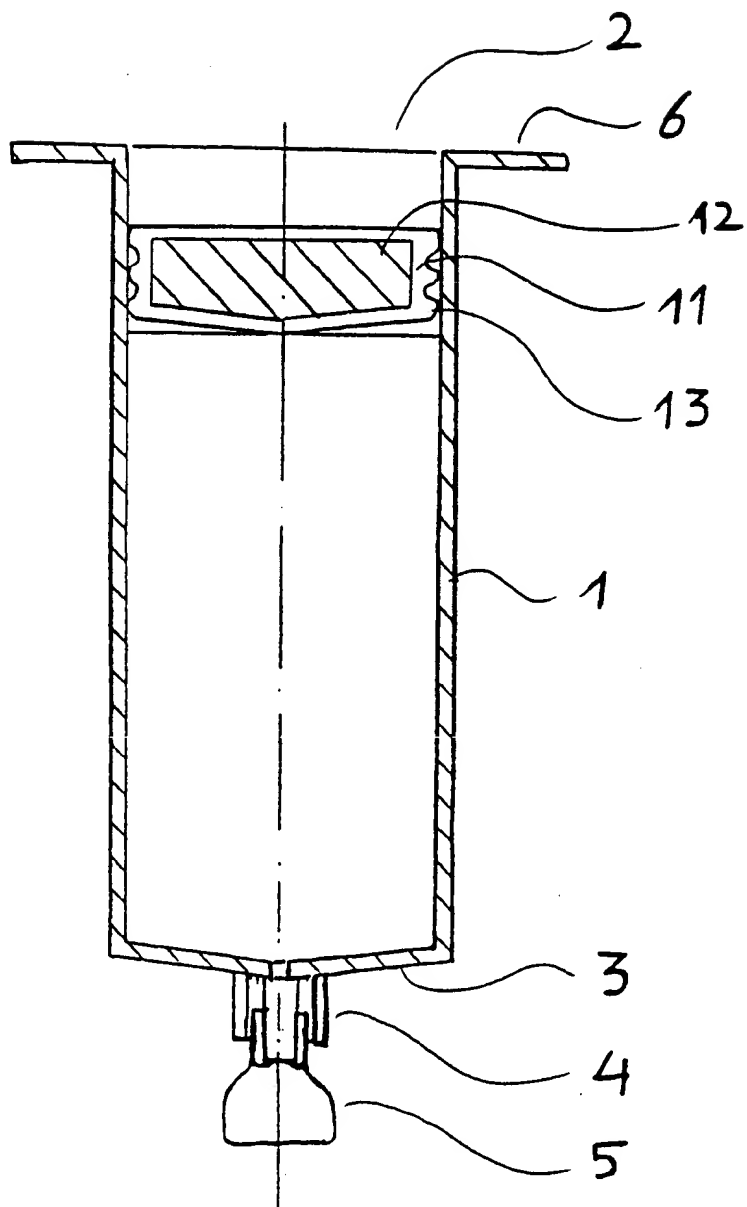


Fig. 6

7/10

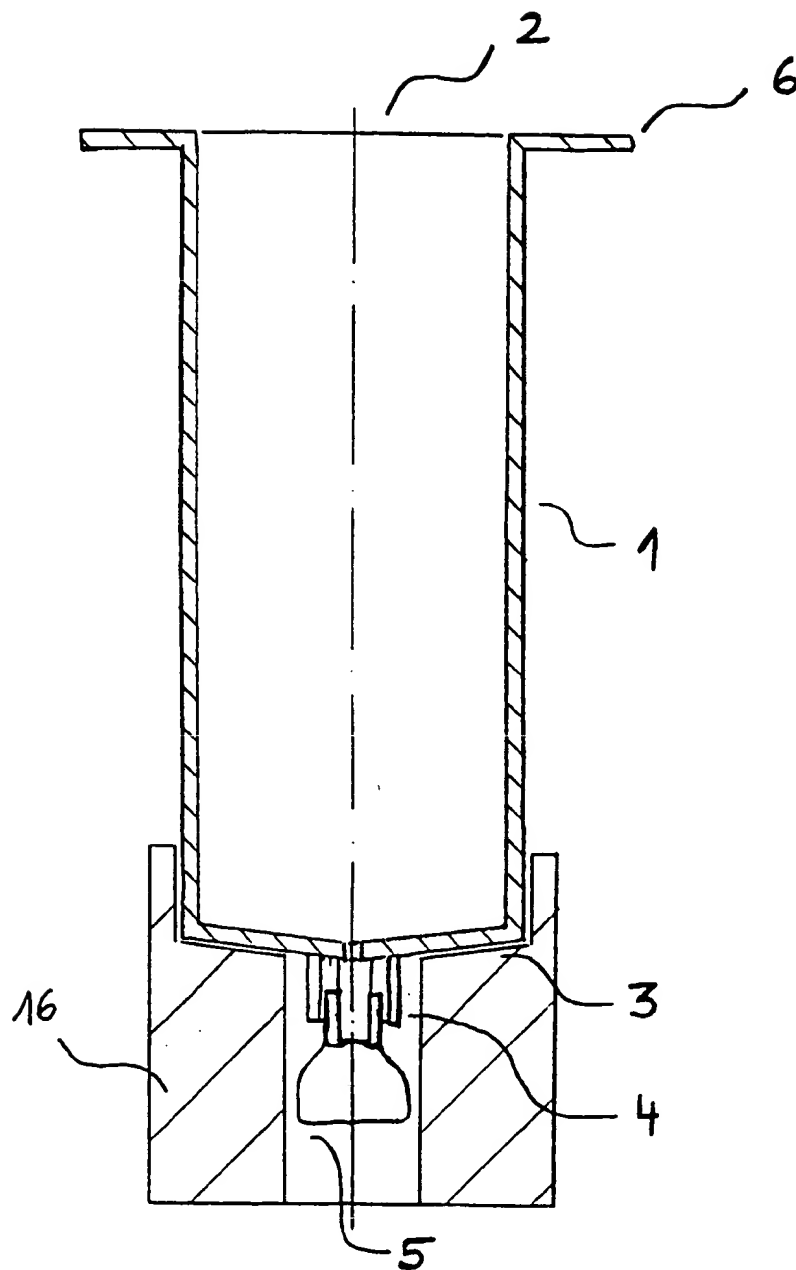


Fig. 7

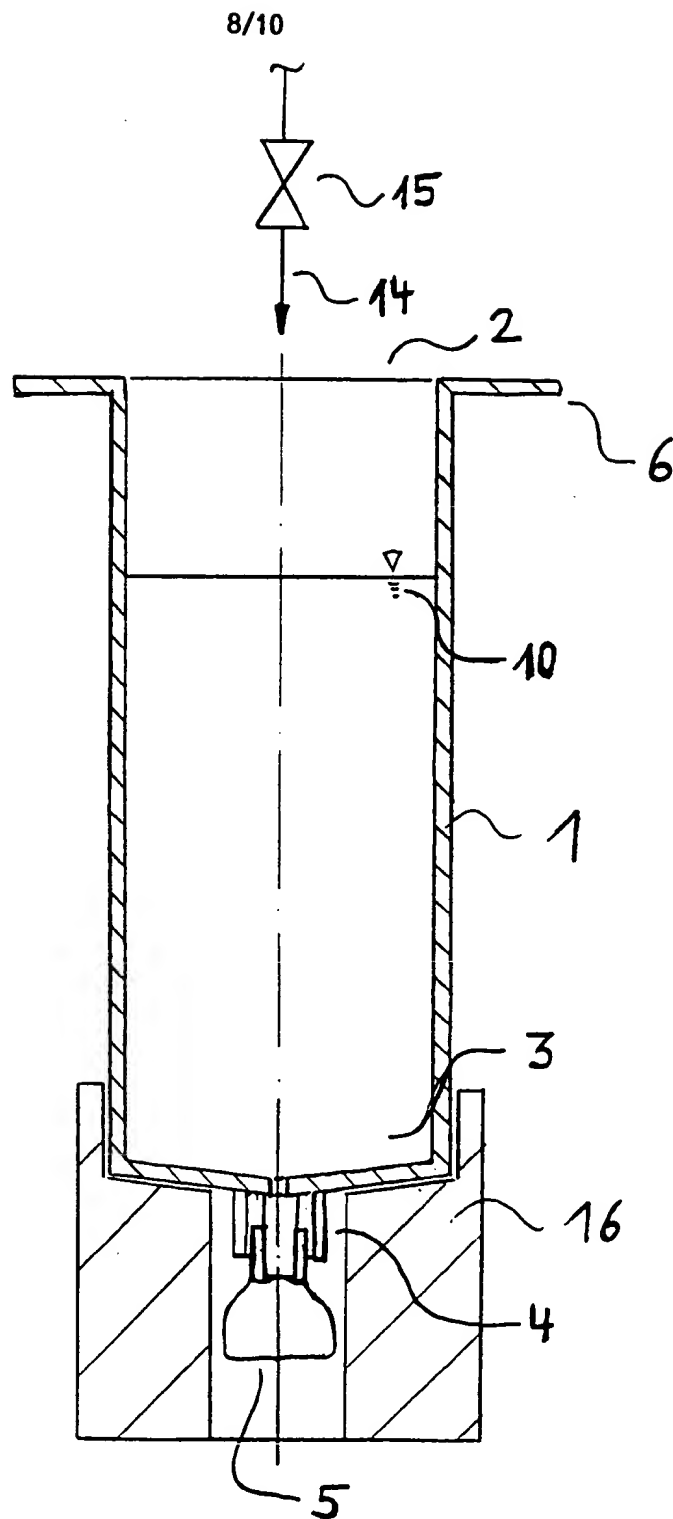


Fig. 8

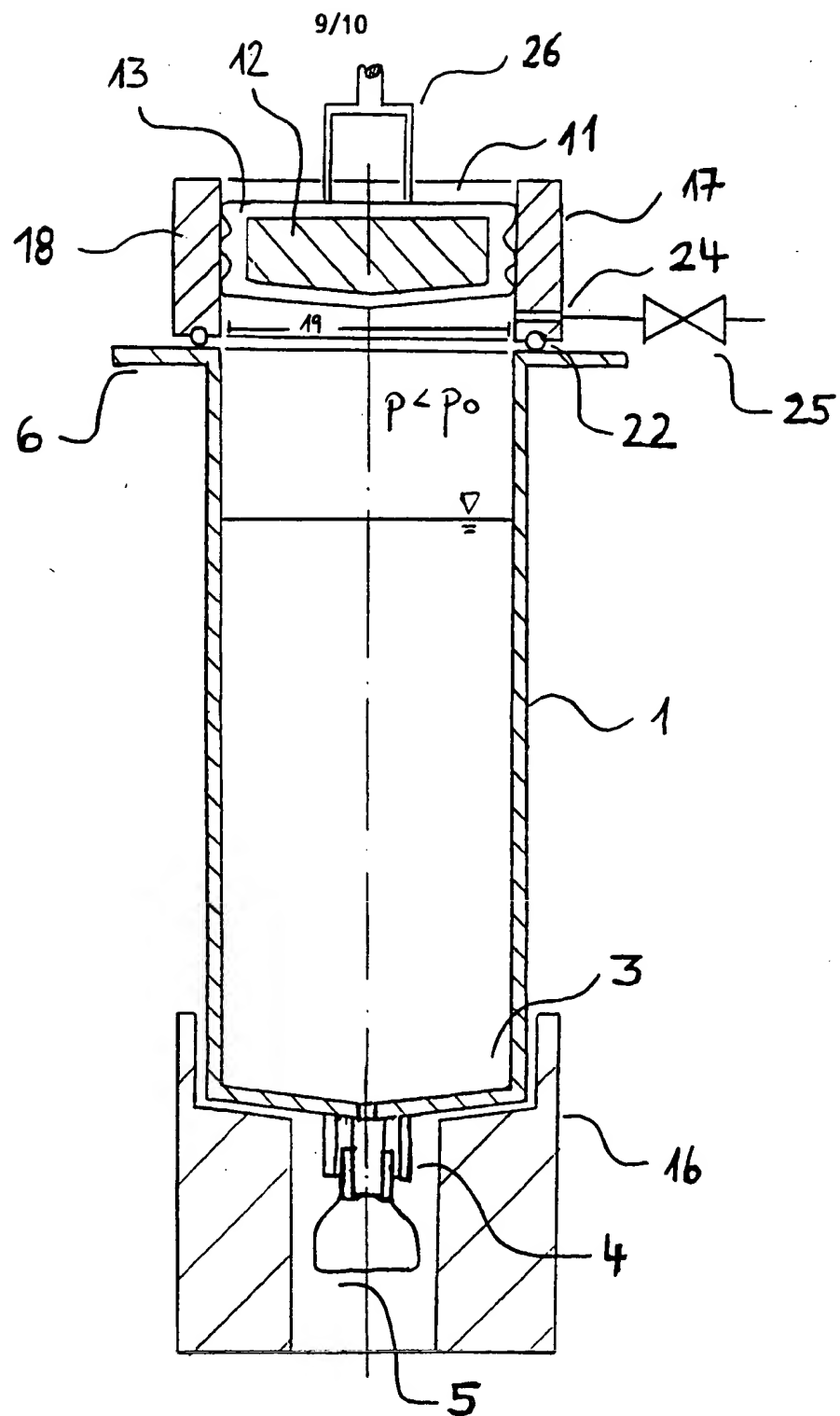


Fig. 9

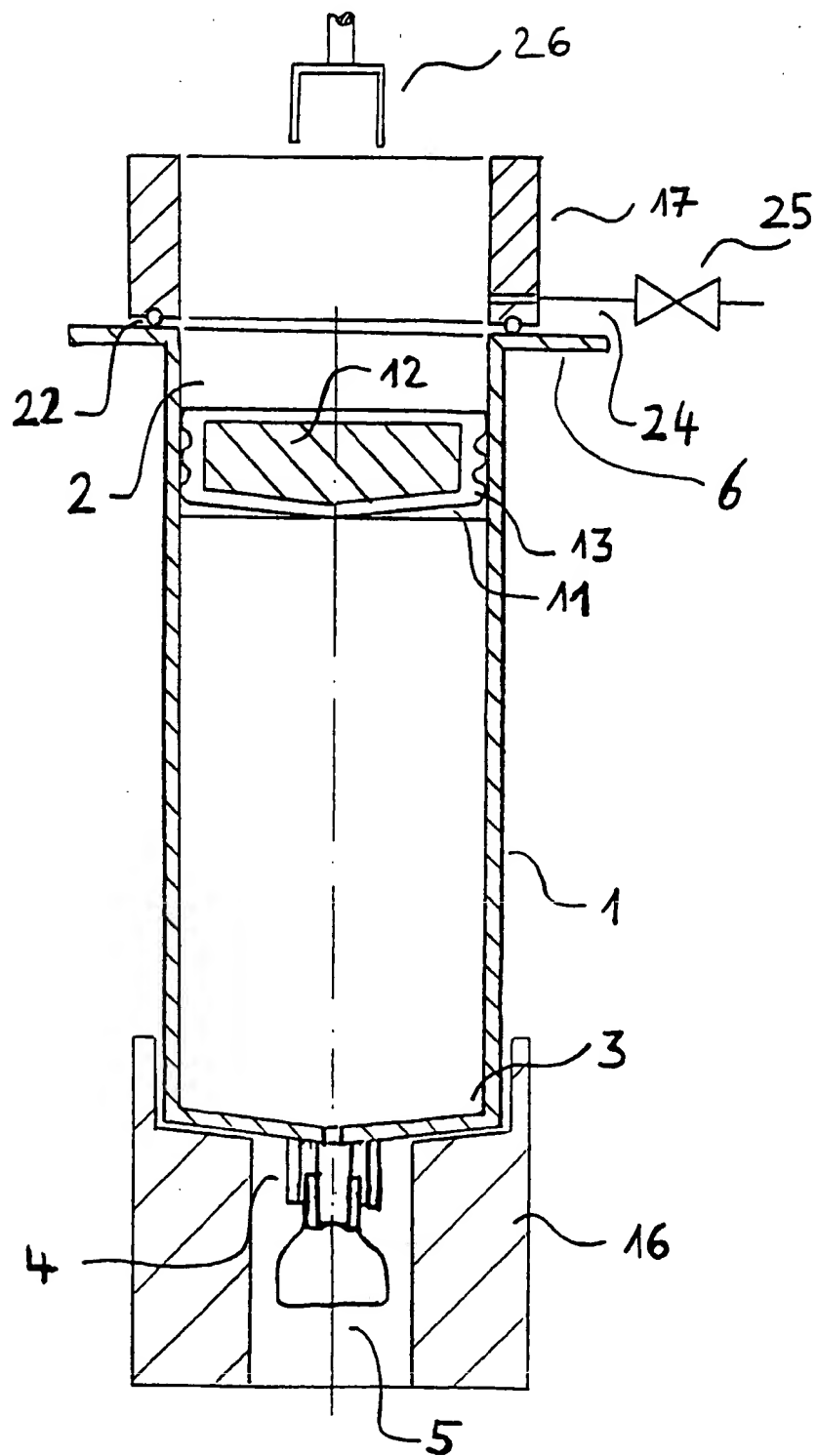


Fig. 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06258

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 A61L2/06 B65B3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L A61M B65B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 43 20 098 A (GRONINGER & CO GMBH) 22 December 1994 see column 1, line 42 - line 52 see column 3, line 30 - line 56 see figure 1	1-4, 8-16
Y	US 4 628 969 A (JURGENS JR RAYMOND W ET AL) 16 December 1986 see column 1, line 38 - line 64 see column 2, line 24 - column 3, line 43 see column 3, line 52 - column 4, line 20 see figures 1, 2 see claims 1-3	1-4, 8-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 1998

Date of mailing of the international search report

23/03/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06258

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4320098 A	22-12-94	NONE	
US 4628969 A	16-12-86	AU 583967 B	11-05-89
		AU 6656286 A	25-06-87
		CA 1289737 A	01-10-91
		DE 3682260 A	05-12-91
		EP 0227401 A	01-07-87
		JP 6034827 B	11-05-94
		JP 62194866 A	27-08-87
		JP 9135900 A	27-05-97
		JP 8224303 A	03-09-96
		JP 8224302 A	03-09-96
		US 4718463 A	12-01-88

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06258

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61L2/06 B65B3/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L A61M B65B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 43 20 098 A (GRONINGER & CO GMBH) 22. Dezember 1994 siehe Spalte 1, Zeile 42 - Zeile 52 siehe Spalte 3, Zeile 30 - Zeile 56 siehe Abbildung 1	1-4, 8-16
Y	US 4 628 969 A (JURGENS JR RAYMOND W ET AL) 16. Dezember 1986 siehe Spalte 1, Zeile 38 - Zeile 64 siehe Spalte 2, Zeile 24 - Spalte 3, Zeile 43 siehe Spalte 3, Zeile 52 - Spalte 4, Zeile 20 siehe Abbildungen 1, 2 siehe Ansprüche 1-3	1-4, 8-16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. März 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/03/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06258

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4320098 A	22-12-94	KEINE	
US 4628969 A	16-12-86	AU 583967 B	11-05-89
		AU 6656286 A	25-06-87
		CA 1289737 A	01-10-91
		DE 3682260 A	05-12-91
		EP 0227401 A	01-07-87
		JP 6034827 B	11-05-94
		JP 62194866 A	27-08-87
		JP 9135900 A	27-05-97
		JP 8224303 A	03-09-96
		JP 8224302 A	03-09-96
		US 4718463 A	12-01-88